UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 108

LE TRAITEMENT
DE LA
BLENNORRAGIE MASCULINE
SULFAMIDO-RÉSISTANTE
PAR LA PÉNICILLINE
(ÉTUDE CRITIQUE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 7 Juin 1946

PAR

Michel-René SEGUIN

Ancien externe des Hôpitaux

Né à SAINT-JEAN-D'ANGÉLY (Charente-Maritime), le 29 septembre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
DUBREUIL, professeur .....
AUBERTIN, professeur ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

SEGUIN (Michel-René)

Le Traitement de la blennoragie masculine sulfamido-résistante par la pénicilline. (Etude critique.) — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 58 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 108.)

SEGUIN (Michel-René)

Le Traitement de la blennoragie masculine sulfamido-résistante par la pénicilline. (Etude critique.) — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 58 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 108.)

SEGUIN (Michel-René)

Le Traitement de la blennoragie masculine sulfamido-résistante par la pénicilline. (Etude critique.) — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 58 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 108.)

SEGUIN (Michel-René)

Le Traitement de la blennoragie masculine sulfamido-résistante par la pénicilline. (Etude critique.) — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 58 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 108.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 108

LE TRAITEMENT
DE LA
BLENNORRAGIE MASCULINE
SULFAMIDO-RÉSISTANTE
PAR LA PÉNICILLINE
(ÉTUDE CRITIQUE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 7 Juin 1946

PAR

Michel-René SEGUIN

Ancien externe des Hôpitaux

Né à SAINT-JEAN-D'ANGÉLY (Charente-Maritime), le 29 septembre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
DUBREUIL, professeur .....
AUBERTIN, professeur ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDÉRODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	N...	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	BROUSSY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie	N...	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MERE

A MA MERE ET A MON PERE

A qui je dois tout.

A MA FEMME

A MON BEAU-PERE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE L'HOTEL-DIEU DE POITIERS

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur Henri DUVERGEY

Ancien Chef de Clinique d'Urologie.

A Monsieur le Docteur MOUREAU

Chargé des Cours de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux.

A Monsieur le Professeur G. DUBREUIL

Professeur d'Anatomie générale et d'Histologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux.
Directeur de l'Institut Pasteur de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Sentiments respectueux et reconnaissants.

A Monsieur le Professeur F. VILLEMIN

Professeur d'Anatomie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique,
Officier de Sainte-Anne de Russie avec glaives.

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Officier d'Académie.

Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse, dont il nous a fourni le sujet. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

LE TRAITEMENT

DE LA

BLENNORRAGIE MASCULINE

SULFAMIDO-RÉSISTANTE

PAR LA PÉNICILLINE

INTRODUCTION

La blennorragie a été traitée de tout temps, et par des procédés aussi divers que nombreux.

Depuis Hippocrate jusqu'à nos jours, les traitements institués ont connu tour à tour succès et revers.

En réalité, ce n'est que depuis la découverte du gonocoque que les traitements rationnels firent leur apparition, et que la maladie fut soignée avec efficacité. Cependant, l'ère de la chimiothérapie devait apporter bientôt un succès jusqu'alors inégalé.

L'époque des sulfamides donna aux thérapeutes un espoir que vint vite confirmer les résultats obtenus, à tel point qu'en 1939 les Docteurs Palazolli et Nitti pouvaient écrire, à propos du traitement de la blennorragie par les produits sulfamidés : « La chimiothérapie de la blennorragie par les

composés organiques soufrés atteint aujourd'hui un degré de perfection qui sera difficilement dépassé. Si quelques points peuvent être améliorés, il paraît difficile de diminuer le total de nos échecs, de raccourcir la durée de la maladie ou de réduire encore le nombre des complications qu'elle entraîne. »

Ces auteurs citent 19 cas de blennorragie traités par 5 grammes de sulfamide par jour pendant deux jours. Tous ces cas furent favorables.

Barbellion donne 70 % de guérisons en donnant à chacun de ses malades 5 grammes *pro die* pendant sept jours. L'écoulement se tarit entre dix et vingt-quatre jours; la disparition des germes a lieu entre deux et quinze jours.

Cette époque de merveilleuse réponse de l'organisme au traitement sulfamidé ne devait durer que peu de temps. On était pourtant loin de se douter, en effet, que quelques années plus tard le même traitement donnerait les échecs si fréquents que l'on observe aujourd'hui : la sulfamido-résistance explique, comme on le sait, la presque totalité des insuccès thérapeutiques dans le domaine de la gonococcie.

On était alors conduit à se demander si le germe, un instant vaincu, n'allait pas connaître une nouvelle prospérité, risquant d'entraîner une recrudescence de la maladie.

Mais avec la guerre, une nouvelle arme fut créée. D'abord expérimentée en Amérique, puis en Angleterre, on ne tarda pas à qualifier de miraculeux ses effets. Rapidement, d'ailleurs, les statistiques vinrent confirmer ces espoirs.

La pénicilline fit sa preuve. En France, employée d'abord dans l'armée, puis dans les hôpitaux civils pour les malades gravement atteints, la pénicilline ne tarda pas à jouer un rôle important dans le traitement des maladies vénériennes, et en particulier dans la blennorragie sulfamido-résistante.

C'est ainsi que, dans le service de dermatologie de M. le Professeur Joulia, nous avons pu suivre un nombre relativement important de malades masculins atteints de blennorragie sulfamido-résistante, et contrôler ainsi à notre tour, d'une

façon objective, les résultats d'une thérapeutique nouvelle et nous faire une opinion actuelle de la question.

Nous adopterons, au cours de ce travail, le plan suivant :

I. — *Rappel des premiers travaux américains.*
Leurs résultats.

II. — *Le traitement de la blennorragie sulfamido-résistante par la pénicilline* .
A propos de 350 malades traités à la Clinique de dermato-vénérologie de l'Hôpital du Tondu.

III. — *Particularités bactériologiques observées au cours du traitement.*

IV. — *Les résultats obtenus.*

V. — *Conclusion.*

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DES TRAVAUX AMERICAINS

Tandis qu'en France le traitement de la blennorragie sulfamido-résistante par la pénicilline ne remonte pas avant l'année 1945, tout au moins pour les hôpitaux civils, déjà, en Amérique, en mai 1943, on avait remarqué l'efficacité de son action d'après les études entreprises dans les hôpitaux militaires sur un nombre relativement important de malades.

Tous les travaux américains concordent à affirmer, durant cette période initiale de l'emploi de la pénicilline, son efficacité surprenante dans le traitement de la blennorragie sulfamido-résistante chez l'homme.

D'après les renseignements soumis par le Service de Santé américain, 95 % des malades recevant au total 80.000 unités Oxford ou plus sont définitivement guéris.

Dans 1.750 cas de blennorragie traités dans 16 hôpitaux de la Marine américaine, un traitement à la pénicilline a amené la guérison clinique et bactériologique dans 97,5 % des cas.

Les principales statistiques américaines rapportent la guérison de 83 à 99 % de blennorragies sulfamido-résistantes. Nous citerons simplement la statistique de Sternberg et Turner, qui montre les résultats obtenus chez 1.686 malades.

Les doses par injection furent 10.000 ou 20.000 unités à la fois toutes les trois heures par injections intramusculaires :

Dose totale :

40.000 unités donnent 91,2 % de guérisons;
80.000 unités donnent 95,6 % de guérisons;
120.000 unités donnent 95,3 % de guérisons;
160.000 unités donnent 97,9 % de guérisons.

Echecs : 126; 85 furent traités de nouveau. Dose, 100.000 unités : 91 % guéris, soit 78. Dans 4 de ces 7 cas non guéris, une troisième cure de 100.000 unités donna une guérison complète. Au total, 99 % de guérison des malades présentant des complications.

En général, le traitement par la pénicilline des blennorragies compliquées agirait avec la même efficacité :

Sur 47 épididymites aiguës, 43 guérirent par une cure de 100.000 unités, 4 demandèrent une seconde cure.

Sur 14 malades atteints de prostatite aiguë, 13 guérirent, 1 dut subir une deuxième cure.

Rhumatismes gonococciques chroniques torpides : 9 cas; 3 réagirent à une cure, 2 à une seconde cure. Dans 4 cas, aucune amélioration nette après une deuxième cure.

Rhumatismes aigus : Excellents résultats.

Bactériologiquement, on ne tarda pas à étudier la rapidité d'action de la pénicilline sur l'écoulement urétral.

En faisant des injections intramusculaires de 15.000 unités toutes les deux heures, Philippe Miller, W. Scott et W. Moeller, de Chicago, ont observé les phénomènes suivants :

Dans l'espace de deux à trois heures après le début du traitement, l'exsudat changeait en caractère et en qualité. Il devenait plus pâle, moins visqueux et plus réduit en quantité. Il disparaît pratiquement entre la cinquième et la sixième heure. En pressant le canal, on obtient seulement une goutte très claire, comme de l'eau. Le matin suivant, pas de goutte, même en pressant le canal.

L'urine étant retenue pendant les premières heures du traitement, ces auteurs ont remarqué que les frottis deviennent négatifs en trois heures et les cultures en quatre heures.

En résumé des travaux américains sur le traitement de la blennorragie sulfamido-résistante chez l'homme, il ressort deux points principaux :

Tout d'abord, l'efficacité surprenante du produit qui, non seulement agit sur la blennorragie sulfamido-résistante, mais également sur ses complications.

Ensuite, le fait d'obtenir des résultats excellents avec des doses peu élevées de 100.000 unités en moyenne qui permettent d'obtenir la guérison clinique et bactériologique en quarante-huit heures environ.

L'arrivée de la pénicilline en France, en juin 1944, réservée d'abord aux hôpitaux militaires, a permis d'instituer des traitements qui semblent donner des résultats identiques à ceux obtenus dès le début de son emploi en Amérique.

On constate seulement que la guérison est parfois un peu plus longue à obtenir et surtout qu'il faut augmenter la dose de pénicilline jusqu'à au moins 200.000 unités.

Bientôt, les hôpitaux civils français purent, à leur tour, traiter les malades par la pénicilline. C'est ainsi que nous avons pu suivre à la Clinique de dermato-vénérologie de Bordeaux environ 350 malades atteints de blennorragie sulfamido-résistante et dont l'état était justiciable de la mycothérapie.

En effet, il semble bien actuellement que la grande majorité des blennorragies devienne résistante aux produits sulfamidés, même après un traitement bien conduit et associé, au besoin, à la pyrétothérapie.

Voici actuellement à quoi on assiste généralement en traitant une blennorragie par les sulfamides seuls ou associés à la pyrétothérapie :

Très souvent, on observe une amélioration qui se traduit par une diminution de l'écoulement; parfois même ce dernier peut se tarir complètement, mais reprend quelques jours pluse tard.

L'étude des antécédents vénériens des malades qui ont eu plusieurs blennorragies nous amène à l'observation suivante :

« La première blennorragie a été guérie plus rapidement que la suivante, celle-ci plus rapidement encore que la dernière, laquelle, devenant maintenant rebelle à toute thérapeutique, amène le malade au traitement pénicillé.

» Pourtant, il existe encore des gonococcies qui guérissent au traitement classique des sulfamides à hautes doses, chocs, lavages. Peut-on expliquer cela ?

» Chez ces malades, répondant encore au traitement sulfamidé simple ou associé, la blennorragie serait due à une ou plusieurs races de gonocoques, non encore sensibilisée par les sulfamides, « races vierges », ce qui doit être très rare, ou encore et surtout de races déjà traitées antérieurement dans des organismes insuffisamment pourvus en facteurs antisulfamides, comme l'acide para-amido-benzoïque, l'acide pentothénique, l'acide nicotinique, etc.

» En effet, comme l'ont montré des recherches récentes, les organismes insensibles à l'action des sulfamides seraient ceux qui fabriqueraient suffisamment d'acide para-amino-benzoïque; dans ces conditions, la croissance des germes n'est pas arrêtée. On sait, en effet, que le corps sulfamide, jouant un rôle de faux métabolite ou de faux facteur de croissance, prend la place du véritable métabolite et du véritable facteur de croissance, de façon à inactiver l'enzyme chargé de la croissance et des divisions microbiennes.

» Etant donné le rôle de métabolite essentiel joué par l'acide para-amino-benzoïque, la sensibilité d'un microbe au 1.162 F dépendra, au moins en partie, de sa possibilité de synthétiser cet acide para-amino-benzoïque facilement ou non. Si ce pouvoir de synthèse est faible, il sera plus sensible à l'action des sulfamides. » (*Action des sulfamides*, in thèse Dabas, Bordeaux, 1946.)

De plus, c'est le germe qui devient sulfamido-résistant et non l'organisme. Si donc un individu sulfamido-résistant infecte un autre individu, celui-ci, même s'il n'a jamais reçu de sulfamides jusqu'ici, ne réagira pas au traitement sulfamidé. Cependant, le facteur terrain est également important à considérer dans le rôle réponse au traitement.

On s'explique alors aisément la fréquence de la sulfamido-résistance que nous rencontrons chaque jour, en particulier dans le domaine de la vénérologie.

Quoi qu'il en soit, il semble qu'actuellement le gonocoque soit devenu un germe très difficile à détruire : les moyens thérapeutiques les plus efficaces de ces dernières années,

depuis les grands lavages qui ont eu à eux seuls une efficacité considérable jusqu'à la sulfamidothérapie simple ou associée, sont actuellement très souvent inopérants.

On peut dire que la pénicilline ouvre dans le domaine de la thérapeutique un grand espoir nouveau. Les travaux antérieurs des Anglo-Saxons ont prouvé sa réalité. Nous n'avons pas la prétention d'apporter beaucoup de nouveauté dans ce domaine, qui s'est avéré déjà fertile en recherches. Nous exposerons seulement le résultat de nos observations sur les 350 cas de blennorragies sulfamido-résistantes que nous avons pu suivre personnellement dans le service de M. le Professeur Joulia.

CHAPITRE II

ETUDE DES MALADES TRAITES A LA CLINIQUE DERMATO-VENEROLOGIQUE DE BORDEAUX

Sur 350 malades atteints de blennorragies sulfamido-résistantes, nous avons procédé de la façon suivante :

Dès son entrée à la clinique, chaque malade est examiné. On procède à l'établissement de son observation et à l'exament du frottis. On note soigneusement les antécédents et les traitements antérieurs avec, si possible, les doses exactes. Ceci est d'une grande importance, car si le traitement antérieur bien fait a été sans résultat, le malade subira un traitement par la pénicilline; sinon, il sera soumis à un nouveau traitement sulfamidé associé au choc et aux grands lavages. Si ce dernier s'avère inefficace, le malade sera traité par la pénicilline.

Les malades en traitement sont soumis à des examens bactériologiques et cliniques toutes les trois heures pendant les douze premières heures, toutes les six heures jusqu'à la fin du traitement. Ce dernier, comme on le sait, exige des injections répétées toutes les trois heures, faites d'une façon rigoureuse et réclamant un personnel spécialisé, qui procédera nuit et jour à sa réalisation.

La technique.

L'expérience américaine a montré d'excellents résultats obtenus avec des doses relativement peu élevées de péni-

cilline variant entre 80.000 et 100.000 unités. Le pourcentage des guérisons s'élevait, en effet, dans ces cas entre 95,6 et 96,5 %.

Nous basant sur ces premiers travaux, nous avons commencé par traiter nos malades par des doses analogues.

Les premiers cas traités ont reçu, par conséquent, une dose totale de 100.000 unités, à raison de 20.000 unités toutes les trois heures, soit 5 injections en tout. La durée du traitement s'étendant sur quinze heures.

Mais de nombreuses rechutes de la maladie variant de deux à quinze jours après la fin du traitement nous firent rapidement passer à des doses plus élevées.

C'est ainsi que l'on s'est arrêté à la posologie suivante, qui nous a donné le plus de satisfaction.

Les résultats indiqués ci-après sont ceux obtenus après l'emploi de cette nouvelle posologie.

Le traitement doit donc être conduit de la façon suivante :

Une injection intramusculaire de 20.000 unités répétée toutes les trois heures, soit une dose totale de 200.000 unités. Parfois, il faut 300.000 unités selon les résultats des examens cliniques et bactériologiques. Par conséquent, la durée totale du traitement varie entre trente et quarante-cinq heures. Les doses de 20.000 unités répétées toutes les trois heures correspondent au principe suivant, qui est d'obtenir la concentration maxima de pénicilline dans le sang.

L'extraordinaire vitesse d'élimination de la pénicilline rend difficile le maintien d'une concentration suffisante à obtenir le pouvoir bactériostatique. La pénicilline est, en effet, rapidement éliminée dans l'urine dès la troisième ou quatrième heure après le début du traitement.

Des expériences ont montré que de tous les modes d'introduction du médicament la voie parentérale était celle qui permettait d'obtenir la concentration la plus durable dans le sang et à un taux suffisant pour obtenir l'effet bactériostatique cherché.

La pénicilline contenue dans l'urine peut-elle avoir une

action locale en balayant l'urètre à chaque miction ? sorte de grand lavage à rebours.

Déjà, des travaux ont été faits dans ce sens. C'est ainsi que Miller, Scott et Moeller (Journ. Amer. Med. Assoc., juill. 1944) se demandent si l'effet thérapeutique de la pénicilline résulte du fait de son accord dans les tissus par le courant sanguin, ou du fait du nettoyage de la muqueuse urétrale à chaque miction par l'urine chargée de pénicilline excrétée. Ils remarquent, en effet, que si les malades urinent à volonté au cours du traitement, les frottis et les cultures, faits toutes les heures, deviennent très rapidement négatifs une heure après la première injection pour les frottis, deux heures pour les cultures.

Ceci les a amenés à penser que des instillations locales de pénicilline pourraient obtenir rapidement la guérison de l'urétrite. En effet, les frottis deviennent négatifs après la première injection urétrale, mais redeviennent fortement positifs le matin suivant : cela semble donc démontrer l'inefficacité du traitement local.

La disparition plus rapide des germes après la miction n'est pas due à l'action de la pénicilline en solution dans l'urine, mais à la simple action mécanique de nettoyage momentané du canal. On sait, en effet, qu'il faut parfois deux heures après une miction, pour obtenir un écoulement purulent contenant des gonocoques : il faut, en effet, laisser le temps au pus de se reformer.

On voit donc que la pénicilline doit être apportée dans les tissus par le sang.

La voie intramusculaire s'avère être la voie de choix : c'est elle que nous avons toujours employée dans tous les cas traités.

Dès le début du traitement, il est nécessaire de pratiquer chez tous les malades non seulement des examens de sang systématiques (réaction de Bordet-Wassermann), mais encore des examens microscopiques spéciaux des lésions éventuelles, suspectes de syphilis.

On peut, en effet, passer facilement à côté des symptômes de syphilis chez des malades atteints de blennorragie traitée par la pénicilline, et pouvant présenter les deux maladies à la fois. Cependant, on peut éviter cela si les examens microscopiques sont faits avant le début du traitement par la pénicilline et si les examens de sang sont pratiqués après la fin du traitement.

L'effet masquant de la pénicilline sur le symptôme de la syphilis est dû au fait que les doses relativement faibles de pénicilline suffisantes pour guérir la blennorragie peuvent faire disparaître les spirochètes des lésions syphilitiques. Quand le sérum exsudé des lésions est examiné après pénicillinothérapie, les spirochètes ne sont pas aperçus et on peut être amené à conclure que le malade n'est pas infecté par la syphilis.

En faisant l'examen microscopique avant le traitement par la pénicilline, on prévient toute erreur possible.

A cause de cet effet connu de la pénicilline sur le tréponème pâle, les malades recevant un traitement pénicillé pour blennorragie devraient être observés cliniquement et sérologiquement pendant une période d'au moins trois mois.

La clinique.

Nous avons classé nos malades en plusieurs groupes répondant à la modalité de leur infection. C'est ainsi que nous avons eu à traiter :

1° des blennorragies subaiguës;
2° des blennorragies chroniques;
3° des blennorragies compliquées, avec orchites, épididymites, prostatites et arthrites.

On ne peut parler de blennorragies aiguës puisque déjà la blennorragie la plus récente avait reçu au moins un traitement antérieur sulfamidé datant de plusieurs jours.

1° Blennorragies subaiguës.

Les blennorragies subaiguës offrent dans l'étude qui nous intéresse le terrain d'observation le plus facile.

Les malades se présentent, en effet, avec un écoulement de moyenne importance, mais continu. Chez eux, par conséquent, les examens bactériologiques avant et pendant le traitement seront, dès lors, facilités.

Tous nos cas de blennorragies avaient, en général, résisté à un ou plusieurs traitements antérieurs bien conduits, consistant généralement en : cures sulfamidées, seules ou associées à la pyrétothérapie ou aux grands lavages, complétées souvent par l'injection de vaccin antigonococcique.

Nous avons suivi 221 de ces malades atteints de gonococcie subaiguë sulfamido-résistante. Nous nous sommes efforcé de les revoir au moins un mois après la fin du traitement.

Voici le résumé de nos constatations :

La maladie remontait entre quinze et trente jours en moyenne. Le malade se présentait avec un écoulement plus ou moins abondant, mais continuel, à renforcement matinal, avec souvent de courtes périodes de rémission au moment des cures sulfamidiques.

L'effet clinique du traitement par la pénicilline chez tous ces malades s'est traduit par les phénomènes suivants :

En étudiant l'évolution de la maladie heure par heure, nous avons été amenés aux constatations cliniques suivantes, qui peuvent se ramener à deux essentielles :

a) Diminution et arrêt de l'écoulement.

b) Changement de caractère de l'écoulement.

A. — Modifications qualitatives.

Très souvent, dès la première heure du traitement, sous l'effet, par conséquent, de la première injection, on constate une augmentation de l'écoulement qui devient plus abondant, puis, presque en même temps, on observe une modification

de sa couleur : de jaune verdâtre au début, il passe au jaune sale, louche, devient blanchâtre, séreux, clair et filant, enfin muqueux.

En moyenne, ce changement de caractère a lieu vers la quatrième heure après le début du traitement.

B. — Modifications quantitatives.

Après avoir augmenté très souvent au début du traitement, l'écoulement commence à diminuer vers la neuvième heure, soit après la troisième injection. Il se tarit presque complètement entre la douzième et vingt-quatrième heure après le début du traitement, bien que très souvent il persiste une légère humidité du canal se traduisant par une goutte claire filante. Dans de nombreux cas également, la cessation du traitement, interrompant l'imbibition pénicillinique de l'organisme, se traduit par une petite recrudescence de l'écoulement sous la forme d'une goutte séreuse, parfois même blanchâtre. Cette goutte persiste souvent plusieurs jours, mais n'a pas de signification pronostique fâcheuse.

L'ensemble des cas de blennorragies sulfamido-résistantes subaiguës répond, en général, aux observations types ci-dessous :

Observation I.

C... (Pierre), 22 ans. Entré le 7 février 1946.

Pas d'antécédents vénériens. Ecoulement apparu huit jours après un rapport il y a un mois.

Traitement fait : 2 injections intramusculaires de Propidon. Thiazomide, 5 tubes en tout, à raison de 14 comprimés par jour pendant trois jours. Repos, huit jours. Nouvelle cure.

Petits lavages au permanganate. Gonacrine intraveineuse.

L'écoulement diminue, mais reprend rapidement avec la suspension des lavages. A l'entrée du malade, lame = gonocoques nombreux extra et intracellulaires.

Traitement institué : 200.000 unités Oxford de pénicilline. Guérison complète.

Après preuve de la bière faite un mois après le traitement, rien d'anormal à signaler. Le malade va bien.

Observation II.

B... (Pierre), 23 ans. Entré le 12 février 1946.

Première blennorragie en 1942. Dagénan, Propidon, Gonacrine. Grands lavages. Guérison en quatre mois.

Deuxième blennorragie actuelle. Le début remonte à un mois, quatre jours après rapport.

Traitement fait : Adiazine, 1 comprimé toutes les deux heures pendant six jours. Emictine, 2 capsules avant les trois repas. Fulminar, 1 pilule toutes les deux heures pendant quinze jours : l'écoulement diminue, mais persiste. A l'entrée, lame = gonocoques intra et extraleucocytaires.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline. Guérison complète. Le malade est revenu un mois après son traitement et ne présente rien d'anormal à signaler.

Observation III.

B... (Philippe), 23 ans. Entré le 23 mai 1946.

Antécédents : 4 blennorragies.

Première blennorragie en 1937. Dagénan. Lavages. Guérison rapide.

Deuxième blennorragie en 1939. Dagénan. Lavages. Guérison.

Troisième blennorragie en 1940. Thiazomide, 6 tubes. Guérison rapide.

Quatrième blennorragie en 1941. Thiazomide. Lavages. Guérison plus lente (deux mois).

Cinquième blennorragie actuelle. Début, il y a deux mois.

Traitement fait : 1° Thiazomide, 20 comprimés par jour pendant six jours. L'écoulement persiste.

2° Adiazine : 12 comprimés pendant trois jours; 10 comprimés pendant trois jours; 8 comprimés pendant dix jours.

En même temps, Propidon, 3 injections. Pas d'effet.

Actuellement, écoulement important à l'entrée; lame = gonocoques intra et extracellulaires.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline. Guérison. Le malade, revu deux mois après sa sortie, va très bien.

On notera dans cette observation l'action décroissante très nette des sulfamides sur les blennorragies successives.

Comme on le voit, 200.000 unités Oxford de pénicilline est, en général, une dose suffisante pour la cure d'une blennorragie subaiguë. Rarement, avons-nous dépassé plus. Quelquefois, cependant, nous avons dû augmenter la dose jusqu'à 300.000 unités devant la persistance ou l'aspect de l'écoulement.

Tous nos malades n'ont pas guéri en une seule cure de 200.000 unités, et nous avons observé plusieurs rechutes.

Parmi tous nos cas de blennorragies subaiguës, 14 sur 221 ont récidivé vers le huitième jour, après la première cure; parmi ces rechutes récentes, nous citerons deux observations caractéristiques :

Observation IV.

T... (Emile), 22 ans.

Antécédents : une blennorragie il y a un an.

Traitement : 4 injections intraveineuses de Gonacrine. Dagénan : 5 grammes pendant huit jours. Guérison.

Deuxième blennorragie actuelle : Début, il y a sept mois, quinze jours après rapport.

Traitement fait : 10 injections intraveineuses de Gonacrine. Dagénan, 12 comprimés pendant six jours. Repos. Puis, Thiazomide, 16 comprimés pendant vingt jours. Aucun résultat.

A son entrée, une goutte purulente; lame = nombreux gonocoques intra et extra.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline. Ecoulement tari. Prélèvement négatif en fin de traitement.

Huit jours après sa sortie, le malade présente à nouveau une goutte purulente; lame = gonocoque intra et extra.

Le 12 mars 1946, nouvelle cure : pénicilline, 300.000 unités. Le

malade ressort apparemment guéri; mais seize jours après, revient avec un écoulement purulent de nouveau positif : nouvelle cure, 300.000 unités. Guérison complète. Le malade, revu un mois après, va très bien.

Observation V.

L..., 23 ans. Entré le 14 mars 1946.

Pas d'antécédents vénériens.

Blennorragie apparue, il y a un mois, dix jours après rapport.

Traitement fait : Thiazomide, 80 comprimés en trois jours, accompagné d'une injection de Propidon. L'écoulement reste tari pendant quinze jours, puis reprise de l'écoulement.

Actuellement, goutte importante épaisse. Le 14 mars 1946, lame = nombreux gonocoques intra et extra.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline. Arrêt de l'écoulement. Prélèvement négatif.

Le malade sort guéri le 16 mars 1946.

Revient huit jours après, à la suite d'épreuve de la bière, présence d'une petite goutte blanchâtre. Lame = assez nombreux polynucléaires, quelques gonocoques hypertrophiés extracellulaires.

Nouvelle cure : 300.000 unités de pénicilline. Guérison.

Malade revu un mois après. La réactivation est négative.

2° Blennorragies chroniques.

La blennorragie chronique, au sens que lui attribue Janet, est très rare chez l'homme : « Une gonococcie doit être déclarée chronique, quand, abandonnée à elle-même, sans aucun traitement; quel que soit son âge, elle est incapable de retourner à l'état aigu ou même subaigu. »

Nous n'avons pas observé personnellement de blennorragie chronique, répondant ainsi exactement à cette définition. Les cas que nous appelons chroniques correspondent à des urétrites gonococciques prolongées anormalement, par suite de l'insuffisance du traitement ou de la virulence excessive du microbe. Les lésions de la muqueuse sont le plus souvent

légères, mais siègent sur toute son étendue (urétrite antérieure et postérieure).

Les altérations pathologiques qui traduisent l'urétrite chronique avec ses lésions, le plus souvent définitives, sont plus du domaine de l'urologie que de la vénérologie. Aussi, n'avons-nous pas eu l'occasion d'en traiter.

Tous nos cas de blennorragies chroniques avaient subi antérieurement de nombreux traitements, composés le plus souvent de grands lavages, de cures sulfamidées, de pyrétothérapie, de vaccin antigonococcique, etc.

L'examen de ces malades atteints de blennorragie chronique s'est présenté à nous de la façon suivante :

La maladie évoluait en moyenne depuis six mois à quatre ans. Bien souvent, ces malades se prétendent atteints de récidives ou de rechutes, parce que la femme susceptible de les avoir contaminés a été examinée et déclarée saine. Mais on sait combien le gonocoque est difficile à déceler chez la femme. En réalité, il s'agit très souvent de réinfection déclenchant une poussée d'urétrite aiguë passagère.

Quoi qu'il en soit, l'examen révélait en général :

Une goutte matinale séro-purulente. Filaments dans le premier verre. Cette urétrite, qui date bien souvent de plusieurs années, a présenté à maintes reprises des phases aiguës, avec écoulement abondant, dans lequel des gonocoques ont été constatés.

Très souvent, l'examen bactériologique de la goutte résiduelle ou des filaments ne montre pas de microbes.

On soupçonne, cependant, la blennorragie d'après les antécédents, mais la preuve ne peut en être faite que par un examen de frottis positif.

Ce dernier n'est souvent réalisable qu'après épreuves de réactivation par la bière ou le nitrate d'argent.

On ne craindra pas de répéter au besoin les examens et de pratiquer également des massages prostatiques. L'urétrite gonococcique doit faire sa preuve. On sait, en effet, la relative fréquence des urétrites chroniques non gonococciques

sur lesquelles la pénicilline n'a aucun effet. Une fois la découverte du gonocoque faite, les urétrites gonococciques chroniques pourront bénéficier du traitement pénicillé au même titre et selon les mêmes modalités que les urétrites subaiguës déjà étudiées.

Il est à peine besoin de faire remarquer qu'il est très souvent impossible de suivre l'évolution clinique et même bactériologique de ces urétrites, qui ne présentent le plus souvent qu'un écoulement minime, ou même uniquement un léger suintement.

Le traitement de l'urétrite gonococcique chronique par la pénicilline, s'il n'offre pas les résultats spectaculaires de l'urétrite subaiguë, ne donne pas aux malades moins de garantie quant à la guérison.

Nous exposerons tout d'abord le résumé de quelques-unes de nos observations :

Observation VI.

M... (Vicente), 30 ans. Entré le 21 janvier 1946.

Sans antécédents vénériens.

Contracte une blennorragie en août 1942.

Traitement : Dagénan, 3 cures, à raison de 10 comprimés par jour pendant quatre jours. Pas d'amélioration. Puis Dagénan, plus pyrétothérapie : Persiste constamment une goutte, malgré des cures sulfamidées mensuelles. Il y a un mois (décembre 1945), après un rapport, aggravation. L'examen bactériologique montre la présence de gonocoques.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline. Ecoulement tari.

Malade revu le 4 avril 1946 : Petite goutte intermittente séreuse. Le 5 avril 1946, après réactivation au nitrate d'argent : mucus, quelques polynucléaires, pas de gonocoques.

Observation VII.

F... (André), 27 ans.

Antécédents : Première blennorragie en 1937. Petits lavages. Sulfamides. Guérison.

Deuxième blennorragie : Fin 1937, début 1938. S'accompagne de rétrécissement léger de l'urètre.

En octobre 1944, nouvelle blennorragie, prélèvement positif.

Traitement fait : Sulfamidothérapie. Petits lavages. Arrêt de quinze jours, puis nouvelle cure. Un prélèvement, fin décembre 1944, se montre encore positif.

Le malade entre en juin à l'Hôpital militaire américain de Rouen. Il est alors traité par 5 injections intramusculaires de 20.000 unités par injection, soit un total de 100.000 unités.

Le lendemain du traitement, prélèvement négatif, mais l'écoulement, non tari, reste purulent.

Le 25 novembre 1945, à l'Hôpital du Tondu, après massage prostatique, présence de gonocoques. Toucher rectal, lobe droit un peu gros et dur. Ecoulement minime. On fait 300.000 unités de pénicilline.

Après 200.000 unités, un nouveau massage prostatique ramène un liquide blanchâtre ne contenant pas de gonocoques. En fin de traitement, l'examen du liquide prostatique après massage montre de rares polynucléaires, pas de gonocoques.

Malade revu le 29 janvier 1946 : Après nitrate d'argent, présente pendant quinze jours une goutte matinale blanche. Le 6 février 1946, l'urétrographie rétrograde ne montre pas de lésion nette. Malade revu le 4 mai 1946 : Va bien.

Observation VII.

L... (Urbain), 36 ans. Entré le 8 janiver 1946.

Blennorragie contractée en 1941.

Traitement suivi : Albucid. Eubasine. Guérison apparente. Prélèvement négatif.

En 1942, petite douleur prostatique, goutte intermittente matinale, mais frottis négatif. On fait de grands lavages. Cependant, à l'examen bactériologique des filaments, présence de gonocoques.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline, le 2 janvier 1946. Le 4 février 1946, goutte matinale muco-purulente; lame = très nombreuses cellules, rares polynucléaires, assez nombreux germes banaux, pas de gonocoques.

Au mois de mars 1946, l'urétroscopie montre des lésions de vérumontanite. On fait un étincelage, suivi de grands lavages.

Une urétrographie, pratiquée quelque temps après, ne révèle rien d'anormal.

Le malade, revue le 4 mai 1946, va très bien.

Observation VII.

D... (Georges), 26 ans. Entré le 6 décembre 1945.

Blennorragie datant d'octobre 1944.

Traitement correct dès le début : Sulfamides. Propidon. Amélioration, mais reprise rapide de l'écoulement. Plusieurs cures semblables jusqu'en octobre 1945. Amélioration passagère, mais survient un nouvel écoulement positif.

A son entrée à l'hôpital, le malade présente un suintement jaunâtre; lame = présence de gonocoques intra et extra.

Traitement institué : 300.000 unités de pénicilline.

Le 11 décembre 1945, en fin de traitement, lame = mucus; cellules épithéliales, quelques polynucléaires altérés, pas de gonocoques.

Le 12 décembre 1945, examen de la goutte, nombreux polynucléaires, flore microbienne banale abondante.

Massage prostatique : Quelques polynucléaires, pas de gonocoques.

Le 13 décembre 1945, goutte jaune clair. On fait des lavages antérieurs au permanganate de potasse à 1 p. 8.000.

Le 20 décembre 1946, preuve de bière. Examen positif.

Nouveau traitement le 8 janvier 1946 : 200.000 unités Oxford de pénicilline.

Le malade sort le 10 janvier 1946. Ecoulement tari.

Le malade, revu le 4 avril 1946, va bien.

Observation VIII.

C... (Emile), 25 ans.

Pas d'antécédents vénériens.

Blennorragie datant de 1939. Traitement suivi : Dagénan, 4 tubes.

Grands lavages. Ecoulement momentanément tari, mais réapparaît bientôt. Nouvelles cures sulfamidées. Dans l'intervalle, reprise de l'écoulement sous forme de goutte matinale purulente. En outre, le malade subit de multiples traitements, par : grands lavages, vaccin antigonococcique, massages sur Béniqué avant d'arriver à l'hôpital.

A son entrée, le 8 janvier 1946, on n'aperçoit pas d'écoulement, à peine un léger suintement. Cependant, un examen de la goutte montre la présence de gonocoques.

Traitement institué : 200.000 unités de pénicilline.

Le 9 janvier 1946, le malade sort. Bon état, légère goutte séreuse : Pas de gonocoques.

Le 14 mars 1946, présence d'une goutte séreuse matinale; lame = quelques cellules épithéliales. Pas de gonocoques. On conseille les grands lavages.

Le 20 mars 1946, après réactivation au nitrate d'argent, présence de gonocoques extracellulaires (écoulement apparu après rapports que le malade a eus avec sa femme en traitement de gonococcie).

Nouveau traitement : 300.000 unités, plus 24 comprimés de Thiazomide et une injection intramusculaire de lait.

Le 23 mars 1946, en fin de traitement, léger suintement séreux : Pas de gonocoques.

Exéat le 23 mars 1946, bon état.

Le malade est revu et réactivé au nitrate d'argent le 4 avril 1946 : Absence de gonocoques. Paraît cliniquement guéri.

Observation IX.

D... (Jean), 35 ans. Entré le 21 février 1946.

Blennorragie, dont le début remonte à quatorze ans.

Traitement fait : Grands lavages au permanganate. Sulfamides en grandes quantités. Dagénan et Thiazomide. Persistance d'une goutte matinale intermittente. Des examens bactériologiques s'étant montrés négatifs, le malade se marie il y a un an. Sa femme est contaminée et présente depuis un an des douleurs pelviennes et des pertes blanches. Des frottis révèlent la présence de gonocoques.

La femme est mise en traitement en même temps que notre malade et reçoit, quant à elle, 400.000 unités Oxford de pénicilline. Après nitratage et de nombreux examens bactériologiques, les frottis restent négatifs. La guérison clinique est patente.

Son mari reçoit 300.000 unités Oxford de pénicilline. A sa sortie de l'hôpital, prélèvement négatif, mais le malade revient quelques jours plus tard, l'examen bactériologique ayant montré la présence de diplocoques Gram négatif, à type de gonocoques de Neisser.

On fait, cette fois, un nouveau traitement associé : Pénicilline, 300.000 unités; Thiazomide, 24 comprimés; Dmelcos intraveineux.

Le malade sort, conservant une légère goutte séreuse matinale. Il est suivi régulièrement. Les examens bactériologiques se montrent tour à tour positifs et négatifs. Cependant, la goutte a tendance à diminuer.

Revu le 14 mai 1946, soit trois mois environ après le dernier traitement : Plus de goutte, examen bactériologique négatif, après réactivation.

On se rend facilement compte, d'après ces quelques exemples, de la plus grande ténacité de l'urétrite gonococcique chronique au traitement pénicillé.

Dans quelques cas, devant la persistance des examens bactériologiques positifs, nous avons associé à la pénicilline la sulfamido-pyrétothérapie, comme le montrent les deux dernières observations.

Sur une centaine de cas de blennorragies chroniques, 58 malades seulement ont pu être suivis régulièrement. Chez ces derniers, les épreuves de guérison ont été faites; elles ont permis de nous assurer de la guérison complète.

Sur ces 58 malades, nous avons pu obtenir les résultats suivants :

Guérison définitive, 53. Doses utilisées variant de 200.000 à 300.000 unités.

Parmi ces 53 malades guéris, 7 ont dû subir une nouvelle cure de 200.000 à 300.000 unités, après échec de la première.

Echecs complets : 5.

Parmi ces 5 échecs, sur 58 malades traités, 1 cas mérite d'attirer l'attention par la persistance des examens bactériologiques positifs :

Observation X.

L... (René), 39 ans. Hypospadias léger. Entré le 3 janiver 1946.

A eu deux blennorragies antérieures, en 1924 et 1937. Depuis la seconde, traîne une goutte persistante. Huit jours avant son entrée à l'hôpital, constate un écoulement plus abondant après avoir eu un rapport infectant.

Une analyse de la goutte révèle la présence de gonocoques.

A son entrée dans le service, présente un suintement, dans lequel on découvre des diplocoques extracellulaires, Gram négatif.

Traitement institué : 300.000 unités Oxford de pénicilline.

Le 8 janvier 1946, après massage prostatique, on trouve de rares diplocoques extraleucocytaires, Gram négatif.

Nouvelle cure pénicillinique de 200.000 unités. Examen du liquide prostatique en fin de traitement. Pas de gonocoques. L'examen cytobactériologique du culot de centrifugation ne montre ni pus ni gonocoques.

Cependant, ce malade, obsédé par l'idée du gonocoque, fait répéter fréquemment des examens bactériologiques dans différents laboratoires. Ces derniers constatent l'existence de diplocoques à Gram négatif, rares, isolés, à type de gonocoques de Neisser. Cliniquement, il persiste une légère goutte séreuse matinale.

Nous nous sommes demandé, devant la discordance des signes cliniques et bactériologiques, si la réalité des diplocoques à Gram négatif ne pouvait être discutée :

On sait, en effet, qu'il existe des germes ressemblant au gonocoque et que Barbellion a appelé les pseudo-gonocoques.

En réalité, ces germes sont avant tout représentés par deux microbes très fréquents dans l'urètre : le staphylocoque et le colibacille, qui, souvent, prennent l'aspect de diplocoques Gram négatif et simulent parfaitement le gonocoque. Or on connaît la fréquence des urétrites chroniques postgonococ-

ciques, souvent entretenues ou aggravées par des traitements mal faits ou irritants.

Si, dans une urétrite chronique de ce genre, on trouve des pseudo-gonocoques à l'examen de la goutte, il n'en faut pas plus, on le devine, pour affirmer une urétrite chronique gonococcique et répéter les cures pénicilliniques, sans d'ailleurs aucun résultat. C'est ce qui s'est produit dans quelques cas rares; l'observation ci-dessus semble s'y rapporter, bien qu'évidemment on ne puisse en faire la preuve formelle.

Le malade en question a fini cependant par guérir. Il a été revu quelques mois après son traitement. L'écoulement a disparu. Une centrifugation des urines n'a pas montré de gonocoques.

*
* *

En résumé, nous voyons que les blennorragies chroniques bénéficient avec grand succès de la pénicillinothérapie, au même titre que les blennorragies subaiguës ou aiguës. Les doses instituées sont cependant plus importantes, et il ne faut pas hésiter à répéter les cures 2 à 3 fois si on a quelques raisons de douter de la guérison. L'examen bactériologique est ici plus difficile, son interprétation est plus délicate, on se méfiera des pseudo-gonocoques, dont la persistance finit par décourager malade et médecin. Parfois, une cure associée : pénicilline, sulfamide, choc, nous a donné d'heureux résultats, comme nous l'avons montré ci-dessus, bien qu'il soit prouvé cliniquement, d'après la statistique du Lieutenant-Colonel Barnes, établie d'après des essais de traitement mixte sur 4.000 malades, que les pourcentages de guérison ne sont pas supérieurs à ceux que l'on obtient avec ceux de la pénicilline seule.

Bien souvent, cependant, l'urétroscopie et l'urétrographie reprendront leur droit, en fixant et précisant les lésions, aussi minimes soient-elles. C'est ainsi qu'un traitement urologique préalable par étincelage, par exemple, suivi de grands lavages et d'une cure pénicillée, semble être la meilleure

formule actuelle des urétrites gonococciques tenaces résistant à tout traitement antérieur.

3° Complications de la blennorragie. Effets de la Pénicillinothérapie.

Nous avons pu traiter un grand nombre de blennorragies compliquées. Malheureusement, nous n'avons pas pu revoir tous nos malades un certain temps après la fin du traitement, comme nous nous l'étions proposé.

Parmi les complications de la blennorragie que nous avons pu suivre un certain temps, afin de nous assurer de la guérison, nous relevons seulement :

12 cas d'orchi-épididymites;
5 cas de prostatites;
3 cas d'arthrite gonococcique.

Nous essaierons, cependant, de nous faire une opinion aussi juste que possible de l'effet du traitement d'après ce nombre relativement peu élevé de malades.

Disons tout de suite que l'apparition d'une complication ne change en rien la conduite du traitement.

A. — Les orchi-épididymites gonococciques.

L'ensemble de nos observations semble prouver éloquemment l'efficacité très nette du traitement pénicillinique.

Voici le résumé de quelques-unes d'entre elles :

Observation XI.

G... (Jean), 21 ans. Entré le 11 mars 1946.

Pas d'antécédents vénériens.

Contracte une blennorragie le 1er février 1946, neuf jours après un rapport.

Traitement fait : Thiazomide, 100 comprimés en une semaine;

grands lavages au permanganate; l'écoulement s'arrête pendant deux jours, puis réapparaît.

Trois jours avant son entrée dans le service, apparition d'une orchi-épididymite droite. A son entrée à l'hôpital, écoulement peu important, mais présence de gonocoques intra et extracellulaires. Testicule droit rouge, volumineux et douloureux.

Le 12 mars 1946, lendemain de l'entrée dans le service, traitement : 300.000 unités de pénicilline.

Le 16 mars 1946, une goutte séreuse matinale : Pas de gonocoques.

Amélioration très nette de l'orchite. Il persiste une augmentation de volume de l'épididyme droit.

Le malade revu le 23 mars 1946, va très bien.

Observation XII.

N... (Gaston), 25 ans. Entré pour orchite aiguë le 29 janvier 1946.

Ecoulement apparu début janvier 1946, trois jours après un rapport, traitement fait : Dagénan, 8 comprimés par jour pendant huit jours; de plus, lavages au permanganate.

L'écoulement diminue. Il ne persiste plus qu'une goutte matinale; mais, après un effort, pesanteur dans la bourse droite, puis gonflement douloureux de cette région.

A son arrivée dans le service, orchi-épididymite, gros noyau de la queue de l'épididyme; lame : nombreux gonocoques intra et extra. On institue un traitement sulfamidé associé à la pyrétothérapie (3 injections intramusculaires de lait pendant une semaine). Aucun résultat. Ecoulement aussi abondant. Orchite stationnaire.

On pratique alors 10 injections intramusculaires de pénicilline, soit 200.000 unités Oxford, comme à l'habitude, à la date du 12 février 1946.

Le 13 février 1946 au matin, en fin de traitement, l'écoulement est tari.

Le 14 février 1946, l'orchite est très améliorée.

Il persiste cependant une induration de la queue de l'épididyme. Les autres signes physiques et la douleur ont disparu. Le malade sort le 14 février 1946 en bon état.

Observation XIII.

M... (Robert), 27 ans. Entré le 29 novembre 1945. En juillet 1945, ce malade fait une épididymite tuberculeuse bilatérale.

Traitement : Salies-de-Béarn. Antigène méthylique. Calcium. Résorption de l'épididymite droite et gauche. Amélioration nette. Il ne reste plus qu'un petit noyau résiduel quand, il y a deux mois, le malade contracte une blennorragie.

Traitement fait : Thiazomide, 3 cures. Progone, 2 séries. Malgré cela, survient une orchite droite, puis une légère inflammation du testicule gauche. De plus, l'écoulement persiste abondant. Frottis positif.

A l'examen :

Testicule droit : Gros épididyme dur, non douloureux.

Testicule gauche : Noyau de la queue de l'épididyme énorme, plus volumineux que le testicule, dur. A son arrivée, le malade a 39° de fièvre. Le 29 novembre 1945, traitement institué : 200.000 unités.

Le 1er décembre 1945, l'épididyme gauche a considérablement diminué.

Le toucher rectal ne montre rien d'anormal.

Analyse de sperme : Pas de bacille de Koch. Pas de gonocoques. La cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Le 18 décembre 1945, amélioration nette. Persistance d'un léger noyau de la queue de l'épididyme à droite. A gauche, l'épididyme reste augmenté de volume dans son ensemble. Pas d'écoulement. Le malade, revu le 22 février 1946, va très bien.

Observation XIV.

M... (Etienne), 25 ans. Entré le 26 décembre 1945.

Contracte une blennorragie début octobre, cinq jours après un rapport. Ecoulement abondant, traité immédiatement par Thiazomide, 10 grammes en cinq jours, plus Propidon. Arrêt de l'écoulement pendant le traitement, mais reprise à la fin. Deux cures : Thiazomide et vaccin antigonococcique; une orchite apparaît début novembre, d'abord à droite, puis à gauche.

L'écoulement persiste jusqu'à l'entrée du malade dans le service le 6 décembre 1945.

A l'examen, frottis = gonocoques. Ecoulement abondant.

Epididymite droite : Noyau queue de l'épididyme.

Epididymite gauche : Gros noyau queue de l'épididyme.

Le 6 décembre 1945, traitement institué : 300.000 unités de pénicilline.

Le 8 décembre 1945, écoulement presque tari. Il ne persiste qu'une légère goutte séreuse. Pas de gonocoques.

Le 12 décembre 1945, goutte incolore, examen du liquide spermatique négatif. Forte diminution de l'épididyme gauche, redevenu presque normal.

Le malade part le 15 décembre 1946, guéri.

Nous n'exposerons pas davantage d'observations : elles concourent toutes à donner une impression excellente du traitement par la pénicilline des orchi-épididymites gonococciques.

Tous nos malades ainsi traités ont guéri de leur complication. Notons, cependant, que dans la majorité des cas, la pénicilline n'a guère d'action sur la vitesse de réduction des épididymites. Il persiste après le traitement une induration sous la forme d'un nodule, reliquat de l'épididymite. Néanmoins, les phénomènes inflammatoires et douloureux sont très favorablement et rapidement influencés par la pénicilline, qui agit, en outre, avec la même efficacité sur l'urétrite concomitante.

B. — Les prostatites gonococciques.

Les prostatites avec ou sans urétrites gonococcique concomitante répondent favorablement au traitement par la pénicilline, comme le prouvent les observations suivantes :

Observation XV.

L... (Jean), âgé de 20 ans. Entré le 28 février 1946.

Première blennorragie en août 1944.

Traitement fait : Thiazomide, 20 comprimés, 10, 5 et 5 par jour. L'écoulement s'arrête.

Deuxième blennorragie, début 1er février 1946, deux jours après rapport. Traitement : Thiazomide, 20 comprimés, 10, 2, par jour, plus un lavage par jour.

Deuxième cure quelques jours plus tard, mal supportée (température, céphalée), fait interrompre le traitement.

Actuellement, le 28 février 1946, douleur prostatique. Pollakiurie. Examen de la goutte. Cellules épithéliales, pas de gonocoques.

On fait un toucher rectal : Lobe gauche augmenté et induré, douloureux. Un massage prostatique évacue une goutte purulente, riche en gonocoques.

Le 1er mars, 300.000 unités de pénicilline.

Après 60.000 unités, toucher rectal : Lobe gauche moins douloureux; son expression ramène une goutte purulente : Très nombreux polynucléaires, pas de gonocoques.

Le 2 mars 1946, il existe un léger suintement. Pas de gonocoques.

Malade revu le 6 mars 1946. Rien d'anormal à signaler. Va bien.

Observation XVI.

L... (Salem), 28 ans. Entré le 5 décembre 1945.

Antécédents : Une blennorragie en 1945.

Traitement : Sulfamides, Propidon. Guérison.

Deuxième blennorragie actuelle début octobre 1945. Traité de nouveau par les sulfamides à dose élevée. Il persiste un léger écoulement. De plus, douleur prostatique survenant par poussées à la fatigue; l'examen microscopique de la goutte montre la présence des gonocoques.

Au toucher rectal, on constate un nodule dur du lobe gauche de la prostate, douloureux.

Le 6 décembre 1945, traitement : 200.000 unités de pénicilline.

Ecoulement presque tari en vingt-quatre heures. Il persiste une légère goutte séreuse, dans laquelle on ne trouve pas de gonocoques.

Le 12 décembre 1945, on fait un massage prostatique : Plus de

tuméfaction du lobe gauche; pas de douleur. L'expression donne issue à un liquide clair, dans lequel on ne découvre pas de gonocoques.

Les filaments lourds, urinés après massage, ne contiennent que des cellules épithéliales et quelques leucocytes.

Le malade est exéaté en très bon état.

C. — Arthrites gonococciques.

Contrairement aux résultats des Américains qui affirment la guérison des arthrites gonococciques dans les deux tiers des cas, nous pensons que la pénicilline n'a qu'un effet minime sur cette complication grave de l'urétrite gonococcique.

Bien que nous n'ayons vu qu'un nombre restreint de malades atteints d'arthrite gonococcique, il nous a semblé que la pénicilline n'apportait aucune amélioration au traitement classique jusqu'alors institué.

Nous avons traité :

— des arthralgies simples;

— des arthrites gonococciques oligo - articulaires aiguës;

— des arthrites gonococciques poly-articulaires.

Observation XVII.

G... (Norbert), 21 ans. Entré le 12 février 1946.

Pas d'antécédents vénériens.

Contracte une blennorragie quinze jours avant son entrée à l'hôpital.

Traitement : Thiazomide, 10 comprimés, 8 et 6, par jour pendant trois jours. L'écoulement se tarit, mais apparition de douleurs au niveau du genou droit, provoquant une impotence partielle. Malgré le salicylate, les douleurs persistent. Deux jours plus tard, apparition de douleurs au niveau de l'articulation du genou gauche; puis,

le lendemain, la cheville droite est prise à son tour. A son entrée dans le service, les douleurs articulaires du genou droit persistent seules, surtout intenses. L'article est encore tuméfié; il n'existe aucun écoulement urétral.

Les mouvements actifs et passifs sont très limités. Le malade marche très difficilement.

Traitement : 300.000 unités de pénicilline. Aucun résultat. Le malade sort sans amélioration.

Observation XVII.

L... (François), 36 ans. Entré le 11 mars 1946.

Antécédents : 6 blennorragies auparavant.

Entre dans le service pour un nouvel écoulement compliqué d'arthrite gonococcique; lame = gonocoques intra et extraleucocytaires.

A l'examen : Polyarthrite gonococcique atteignant les genoux droit et gauche. Hydarthrose à gauche. Arthralgies tibio-tarsienne et sterno-claviculaire gauches. Douleurs vives. Par ailleurs, rien à signaler.

Traitement institué : 400.000 unités de pénicilline. Aucun effet sur l'arthrite. On institue alors un traitement par vaccin antigonococcique, sulfamides et salicylate, qui n'est pas plus opérant.

Le malade sort le 5 avril 1946, présentant toujours des arthralgies vives. L'urétrite est guérie.

Si l'on s'en rapporte aux observations ci-dessus, l'action de la pénicilline dans l'arthrite gonococcique semblerait à peu près nulle. Pourtant, ce traitement ne doit pas être sous-estimé, car la pénicilline agit favorablement sur l'urétrite, porte d'entrée de l'infection.

On pourra y adjoindre le vaccin antigonococcique, les sulfamides, sans omettre le traitement de l'arthrite proprement dit : gouttière, extension continue ou plâtre.

C'est dans une thérapeutique polyvalente que l'on doit attendre, en effet, les résultats les meilleurs.

La pénicilline peut provoquer parfois des accidents ou des incidents au cours du traitement.

Les plus fréquemment rencontrés sont : l'urticaire, la fièvre, les céphalalgies, les crampes abdominales.

Chez tous nos malades, nous n'avons observé qu'un seul incident, qui s'est traduit par une température à 39°5 au début du traitement.

Nous n'avons relevé aucun cas d'urticaire.

CHAPITRE III

PARTICULARITES BACTERIOLOGIQUES OBSERVEES AU COURS DU TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE MASCULINE PAR LA PENICILLINE

L'étude microscopique des écoulements au cours du traitement nous a permis de nous rendre compte, par l'examen de frottis répétés toutes les demi-heures exactement, non seulement de l'extrême rapidité d'action de la pénicilline sur les gonocoques, mais encore des importantes modifications morphologiques que ces derniers subissent avant de disparaître.

Il nous a semblé intéressant d'étudier ces formes anormales de gonocoques, et d'essayer d'en déterminer la signification tant du point de vue bactériologique que clinique.

1° Point de vue bactériologique.

Chez tous nos malades porteurs de blennorragies sulfamido-résistantes subaiguës, un examen microscopique des frottis, faits de demi-heure en demi-heure dès le début du traitement, a montré, dans la quasi-totalité des cas, d'importantes modifications morphologiques de germes. D'une façon générale, on peut affirmer que les gonocoques soumis à l'action de la pénicilline ont présenté divers changements

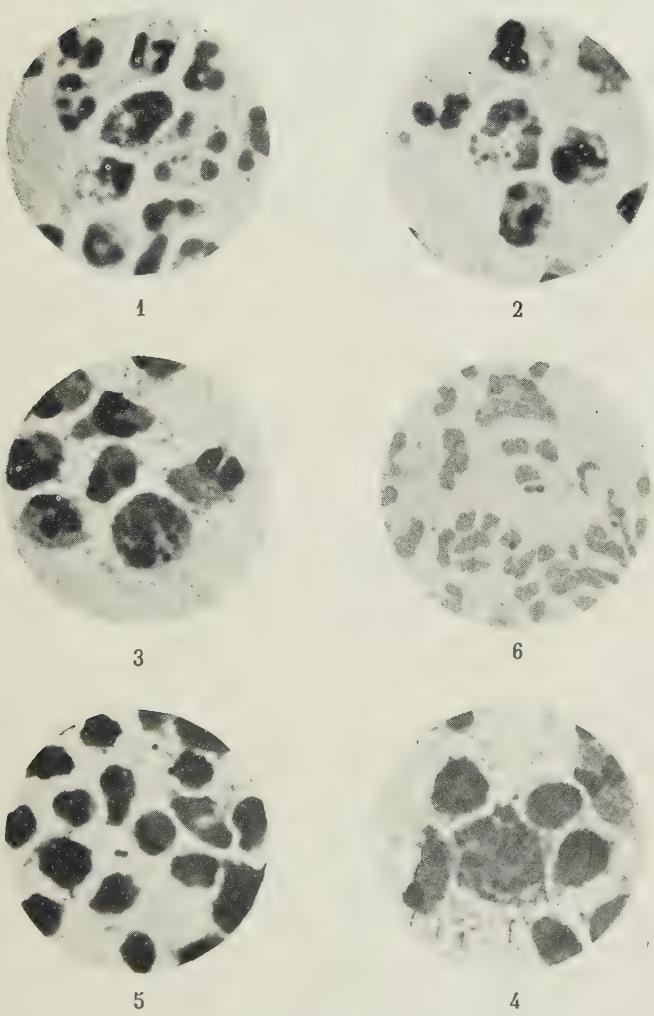

Figure 1. — Aspect du frottis une demi-heure après la première injection de 20.000 unités : Polymorphisme des germes.

Figures 2, 3 et 4. — Formes géantes moyennes intraleucocytaires.

Figure 5. — Forme géante isolée extraleucocytaire.

Figure 6. — Forme géante typique isolée extraleucocytaire.

de caractères morphologiques, tant qualitatifs que quantitatifs.

Numériquement, en effet, on observe assez rapidement, dès la demi-heure après la première injection, une raréfaction des gonocoques trouvé par champ. Cette diminution du nombre des gonocoques s'accentue rapidement, et l'on sait qu'entre la troisième et la sixième heure après le début du traitement, on ne trouve plus de gonocoques dans les préparations.

Morphologiquement, on observe assez souvent une diminution de la taille des gonocoques dès la première heure du traitement. Quand cela existe, ces « formes naines » coexistent avec des formes hypertrophiées. Le plus souvent, en effet, on rencontre, dès les deux premières heures du traitement, des gonocoques hypertrophiés. Ces formes se présentent sous l'aspect de diplocoques ayant environ le double d'un diplocoque normal. Ces formes, plus ou moins hypertrophiées de gonocoques, sont très fréquentes, et ont existé chez tous nos malades dès le début du traitement.

Mais cette modification de la morphologie du germe, sous l'effet du traitement, ne s'arrête pas là, dans bon nombre de cas :

C'est ainsi qu'il est courant d'observer les formes de gonocoques plus nettement hypertrophiés encore, que l'on peut vraiment qualifier de « formes géantes ». Ces gonocoques géants, dont la taille atteint le quadruple et même le quintuple des formes normales, se présentent sous la forme de gros diplocoques, le plus souvent extraleucocytaires, et parfois également sous la forme de monocoques isolés ou en groupes de deux (Cf. microphotographies).

De façon plus détaillée, nous exposerons les résultats des examens microscopiques faits chez certains de nos malades en cours de traitement.

Observation XIX.

P... (Pierre). Entré le 7 février 1946.

Début du traitement à 12 h. 30 : Une injection intramusculaire de 20.000 unités de pénicilline, toutes les trois heures.

	HEURES	DOSES	POLY-NUCLÉAIRES	GONOCOQUES
1re injection ...	12 h. 30	20.000	Très nombreux	Très nombreux intra et extra. (dispersés).
	13 h.		Très nombreux	Très nombreux intra et extra
	13 h. 30		Très nombreux	Assez nombreux, certains moy. hypertrophiés.
	14 h.		Nombreux	Rares, intra, intacts, quelques uns moyennement hypertrophiés, quelques formes géantes typiques.
	14 h. 30		Nombreux	Assez nombreux normaux. Formes géantes moyennes et quelques formes géantes typiques
2e injection	15 h.	20.000	Nombreux	Rares, intacts. Assez nombreuses formes géantes isolées.
	16 h.		Nombreux	Rares formes géantes moyennes. Très rares formes géantes typiques.
	17 h.		Rares	Pas de gonocoque.

Observation XX.

Début du traitement à 12 h. 30 : 20.000 unités de pénicilline toutes les trois heures.

	HEURES	DOSES	POLY-NUCLÉAIRES	GONOCOQUES
1re injection ...	12 h. 30	20.000	Très nombreux	Nombreux, intra et extra.
	13 h.		Très nombreux	Nombreux, dispersés, extraleucocytaires.
	13 h. 30		Nombreux.	Nombreuses formes moyennes hypertrophiées. Quelques formes naines.
	14 h.		Nombreux	Nombreuses formes géantes isolées intra et extra.
	14 h. 30		Nombreux	Nombreuses formes géantes intraleucocytaires.
2e injection	15 h.	20.000	Assez nombreux	Quelques très rares formes géantes.
	16 h.		Nombreux Très altérés.	Pas de gonocoque.

Observation XXI.

Début du traitement à 12 h. 30 : 20.000 unités de pénicilline toutes les trois heures.

	HEURES	DOSES	POLY-NUCLÉAIRES	GONOCOQUES
1re injection ...	12 h. 30	20.000	Très nombreux	Nombreux, intra et extra.
	13 h.		Très nombreux	Assez nombreux, intra et extra.
	13 h. 30		Assez nombreux	Assez nombreux. Quelques formes hypertrophiées moyennes. Quelques formes géantes. Rares gonocoques, intacts.
	14 h.		Assez nombreux	Quelques formes géantes typiques isolées.
	14 h. 30		Rares altér.	Rares formes géantes, énormes cocobacillaires.
2e injection	15 h.		Assez nombreux altérés	Pas de gonocoque.

Nous pouvons, par conséquent, faire les constatations suivantes :

Après la première injection de 20.000 unités de pénicilline et dès la fin de la première demi-heure après le début du traitement, on est frappé par l'ensemble des transformations morphologiques de ces germes.

Ces modifications portent :

1° la disposition des groupes de cocci;

2° la morphologie du gonocoque lui-même.

a) *Modifications portant sur le groupe.* — On remarque une anarchie morphologique des groupements des gonocoques; l'axe d'orientation des gonocoques entre eux n'existe plus.

b) *Modifications portant sur le germe lui-même.* — On observe souvent, au début du traitement, une diminution de la taille des gonocoques dans un même polynucléaire. Ce sont les « formes naines ». Peu de temps après, soit une demi-heure environ, on observe une diversité morphologique plus accusée, sorte de panachage microbien. Les formes hypertrophiées font leur apparition et se placent à la périphérie d'un groupement de gonocoques.

Puis les formes hypertrophiées gagnent la périphérie du polynucléaire, tandis que le nombre de gonocoques intracellulaires diminue. Dans le polynucléaire où s'opère cette transformation microbienne, on voit le noyau se lyser de plus en plus, puis disparaître. De plus, en augmentant de volume,

les formes hypertrophiées tant intra qu'extracellulaires se raréfient. On ne retrouve bientôt plus que de gros diplocoques, parfois un gros monocoque isolé, ou placé au centre d'un petit amas protoplasmique.

Ces gros diplocoques prennent parfois l'aspect de monocoques allongés, de cocobacilles volumineux. Ce sont les « formes géantes », vraies, typiques. Leur dimension est voisine de 5 microns.

Ces gonocoques « géants » finissent d'ailleurs par disparaître à leur tour, et on n'en retrouve que rarement après la deuxième injection, soit trois heures après le début du traitement. Ces gonocoques « géants » conservent bien leurs caractères tinctoriaux. Ils sont, en effet, très bien colorés par le bleu de méthylène. Ils demeurent Gram négatif. Parfois cependant, par cette méthode, on trouve des formes géantes à Gram positif, mais assez rarement. Ce fait est un peu plus fréquent au début du traitement et dans les formes moyennement hypertrophiées, où les gonocoques semblent prendre mal le colorant.

Ces formes « géantes », bien que très fréquentes, n'apparaissent pas systématiquement chez tous les malades soumis au traitement pénicillinique. Dans un quart des cas en effet environ, l'examen bactériologique des frottis ne révèle que des formes hypertrophiées moyennes ne dépassant pas 2 à 3 microns.

C'est ce que montre l'observation suivante, prise pour type.

Observation XXII.

	DOSES	POLY-NUCLÉAIRES	GONOCOQUES
1re injection	20.000	Nombreux	Nombreux, intra et extra.
1 demi-heure après..		Nombreux	Nombreux, dispersés.
1 heure après		Nombreux	Nombreux, dispersés.
1 h. 30 après		Assez nombreux	Nombreux gonocoques. Quelques formes hypertrophiées moyennes.
2 heures après		Assez nombreux détruits.	Pas de gonocoque.

Au cours des examens de ces différents frottis, nous n'avons pu, ainsi que chez bien d'autres malades, mettre en évidence des formes « géantes » vraies, typiques, mais uniquement des formes moyennement hypertrophiées.

C'est ainsi que nous avons remarqué que ces formes « géantes » moyennes disparaissaient plus rapidement que les formes « géantes » vraies. Alors que ces dernières persistent en effet parfois quatre heures après le début du traitement, les formes géantes moyennes disparaissent en général en une heure trente, tout au plus en deux heures trente.

A ce moment, les frottis demeurent négatifs pendant la suite du traitement.

Ces formes « géantes moyennes » correspondent vraisemblablement à un début de transformation vers le gigantisme vrai, arrêté dans son évolution. Tout semble se passer comme si le médicament avait agi plus par lyse que par bactériostatisme. Dans ce cas, les germes seraient détruits avant d'atteindre la forme géante complète.

C'est qu'en effet chez un même malade tous les gonocoques ne réagissent pas de la même façon à l'action de la pénicilline. D'après des travaux récents, la plupart des chercheurs sont d'accord pour reconnaître que, sous l'influence de la pénicilline, certains gonocoques seulement sont lysés, les autres survivent tout en ne se segmentant plus. Ceux qui ne se divisent plus sont en retard sur la multiplication, ce sont précisément ceux-là qui résistent, et que Bigger (*The Lancet*, 1944) désigne sous le terme de « persistant ».

En outre, nous avons vu que parmi ces germes « persistants », qui augmentent de volume, tous n'atteignent pas les mêmes dimensions. Certains arrivent à prendre leurs formes géantes vraies de 5 microns environ en persistant plus longtemps. D'autres s'arrêtent à la forme géante moyenne, atteignant 2 à 3 microns et disparaissant plus rapidement.

A priori, par conséquent, il semble donc qu'on puisse penser que l'apparition des formes « géantes » vraies témoignent d'une résistance particulière du germe en cause. La recherche des gonocoques devient plus rapidement négative

dans les cas où l'on ne trouve que des formes moyennement hypertrophiées.

Ces germes persistants deviennent dans l'organisme la proie des phagocytes, qui les digèrent et les détruisent. Mais comme l'ont montré Bonnet-Maury, Levaditi, Vaisman, et Païc, si la pénicilline provoque sur ces germes l'arrêt de la multiplication, elle respecte la vitalité cellulaire.

En effet, ces germes résistants hypertrophiés sont cultivables.

Ils cultivent normalement si on les repique sur des milieux favorables, car nous avons, nous aussi, ensemencé sur gélose au sang du pus de blennorragie en traitement au moment optimum où apparaissent les formes « géantes » de gonocoques. Un frottis préalable montre distinctement des formes nettement hypertrophiées de 3 microns environ.

Vingt-quatre heures après l'ensemencement, nous avons obtenu de très belles colonies bien développées. L'examen microscopique de cette culture ne nous a montré à aucun moment de formes hypertrophiées, mais seulement des gonocoques ayant une morphologie normale.

On peut donc dire que les formes « géantes », provenant d'un malade ayant subi le traitement pénicillinique, poussent bien en culture. Tout se passe comme si leur vitalité demeurait intacte. Les gonocoques hypertrophiées reviennent vite à leur forme normale dès que cesse l'action de la pénicilline. Particularité intéressante, ces germes en question se sont montrés d'une remarquable vitalité. En effet, un repiquage de cette culture sur milieu au sang, fait trente-trois jours après, nous a donné de fort belles colonies de gonocoques normaux.

Ce délai de trente-trois jours, cette persistance du gonocoque sur le même milieu, bien que maintenu à 37°, n'est pas habituel pour le gonocoque, qui exige normalement dès sa sortie » de l'organisme (non traité par la pénicilline) des repiquages très fréquents et renouvelés tous les trois à quatre jours pendant plusieurs générations. Il semble donc que l'équipement enzymathique de ces germes « persistants » est

non seulement maintenu, mais encore renforcé, et qu'ils sont capables beaucoup plus longuement qu'à l'état normal d'effectuer la synthèse des protéides nécessaires à leur anabolisme, et, conséquence de cette transformation, qui les apparente aux espèces saprophytes, ils sont, de ce fait, anéantis par l'organisme sans doute plus facilement.

Ces formes « géantes » ne sont que des formes d'involution, si fréquentes chez d'autres espèces bacillaires surtout, qui correspondent le plus souvent à l'action d'un antiseptique du vieillissement de la culture, à une association microbienne néfaste. Ces formes d'involution permettent la persistance du germe, mais s'accompagnent aussi souvent d'une perte de sa virulence.

Il reste entendu que ceci n'est qu'une hypothèse, que des travaux multiples pourront confirmer.

2° Point de vue clinique.

La constatation des formes « géantes » vraies n'apporte pas de modification apparente dans l'évolution de la maladie. On ne trouve pas de différence tant dans la durée de l'écoulement que dans ses caractères physiques.

La guérison survient et persiste de la même façon, aussi bien chez les malades ayant présenté des formes géantes vraies que chez ceux qui n'en ont pas eu.

La persistance de ces formes géantes ne semble pas témoigner d'une virulence particulière de l'affection, ce qui semble confirmer l'opinion que nous avons émise plus haut.

3° Conclusion.

La diminution rapide des gonocoques d'une part et l'augmentation de volume des germes « persistants » d'autre part, avec maintien du potentiel vital, paraissent donc bien correspondre aux deux principaux aspects de l'activité antibiotique de la pénicilline, dont parle Levaditi : lyse des gonocoques en voie de division par modification de la membrane cellulaire et bactériostase avec maintien du potentiel respiratoire et augmentation de volume des germes persistants.

CHAPITRE IV

LES RESULTATS

1° Blennorragies subaiguës.

Il est assez difficile de donner des chiffres exacts de guérison complète et définitive, car, pour affirmer qu'une blennorragie est guérie, il faut non seulement se fier aux signes cliniques, mais encore rechercher les signes bactériologiques par des examens de sécrétion urétrale. Or, en fin du traitement, il n'existe le plus souvent qu'un léger suintement du méat, parfois une goutte claire, toujours d'ailleurs négative quant à la recherche du gonocoque.

Pour affirmer la guérison clinique et bactériologique d'une blennorragie, et contrôler par là sans aucun doute possible les résultats du traitement par la pénicilline, il faudrait réaliser deux conditions essentielles :

1° Suivre les malades traités pendant au moins un mois après le traitement;

2° Faire un ou plusieurs épreuves de guérison au bout de ce temps avec examens bactériologiques.

Nous nous sommes heurté sans succès à la réalisation complète de ce programme : à peine la moitié des malades traités, soit environ 150 sur 350, ont pu être suivis et réactivés environ un mois après la fin du traitement.

Nous avons cependant la quasi-certitude que les malades

traités et partis guéris seraient revenus nous consulter s'ils avaient constaté quelque chose d'anormal au bout d'un certain temps. Nous avons, en effet, bien connu ces malades, inquiets d'une guérison qui ne leur semblait pas assez rapide ou assez complète se « trayant la verge » plusieurs fois par jour pour en exprimer une petite goutte résiduelle et multipliant les examens bactériologiques, obsédés par l'idée qu'ils avaient « encore du gonocoque ».

A notre avis, par conséquent, les malades chez lesquels nous avons constaté la guérison clinique et bactériologique à la sortie de l'hôpital et que nous n'avons pu revoir pour une cause quelconque devaient revenir en cas de rechute ou de guérison incomplète. Leur abstention peut être considérée comme un signe de guérison clinique. C'est ainsi que sur nos 221 cas de blennorragies subaiguës traités, une centaine ont pu être suivis au moins pendant un mois après leur sortie. Tous ces malades ont eu une réactivation à la bière, 60 ont eu un nitratage, les autres n'ont pu être suivis. Nous n'en sommes pas moins convaincu de leur guérison clinique.

Tous nos malades ont reçu une dose variant de 200.000 à 300.000 unités Oxford suivant l'intensité de la maladie, se traduisant le plus souvent par la persistance d'une goutte louche au-delà de la trentième heure du traitement.

Parmi les 221 cas traités, de cette façon, nous en relevons 14 ayant une nécessité une nouvelle cure après 200.000 unités.

Parmi ces quatorze cas, nous remarquons 6 rechutes immédiates dès le lendemain du premier traitement, l'examen de la goutte montrant la présence de gonocoques. Chez ces malades, une nouvelle cure de 300.000 unités a été instituée : elle a amené la guérison complète et définitive de 4 cas; 2 cas ont nécessité 300.000 unités supplémentaires devant la persistance et l'importance de l'écoulement.

Les 8 autres malades ont présenté des rechutes récentes. Sortis blanchis, ces malades sont revenus positifs huit jours après le traitement. Une nouvelle cure de 300.000 unités Oxford a également amené la guérison complète.

Nous n'avons pas observé de pénicillo-résistance vraie, totale. Un seul malade a été réfractaire à deux cures successives de 200.000 unités Oxford, mais a été perdu de vue.

Pour nous résumer :

Sur 221 cas traités :

207 malades ont guéri après une seule cure variant entre 200.000 et 300.000 unités Oxford;
14 rechutes guéries après une seconde cure de 300.000 unités, pour 12 de ces cas.

Les 2 autres cas de rechute ont nécessité 500.000 unités avant d'obtenir une guérison définitive.

2° Blennorragies chroniques.

Dans les blennorragies chroniques non compliquées, répondant en réalité à une urétrite totale prolongée, avec poussées subaiguës, la pénicilline donne de très bons résultats.

Si nous tenons uniquement compte des malades revus et chez lesquels nous avons pu faire les épreuves de guérison, nous arrivons aux résultats suivants :

Cas traités et suivis : 58;
Echecs : 5 après 300.000 ou 400.000 unités;
Guérisons définitives : 53, soit 90,57 % de guérisonss.

Ajoutons que, dans quelques-uns de ces cas, un traitement urologique a été fait avant la pénicillinothérapie.

3° Blennorragies compliquées.

Le nombre trop restreint de cas observés ne permet pas d'établir une statistique. Cependant, l'effet du traitement des orchi-épididymites et des prostatites que nous avons pu suivre s'est révélé excellent.

Par contre, dans les arthrites gonococciques, l'action de la pénicilline nous a paru peu efficace. Elle joue cependant un rôle non négligeable dans la destruction du foyer d'infection urétral.

Malgré les échecs dans les arthrites gonococciques, la pénicilline reste le remède le plus souverain contre le « fluxum feminis ».

Ne pourrait-on améliorer encore ce mode de traitement en supprimant la multiplicité des injections, servitude pour le médecin, besogne astreignante pour le personnel infirmier?

On a essayé de réduire encore la durée du traitement ainsi que le nombre des injections. C'est ainsi que le Professeur While a institué le mode de traitement suivant, dit traitement express : il consiste à injecter au malade 200.000 unités de pénicilline en trois heures, ce qui représente 4 injections de 50.000 unités chacune.

Nous avons pu traiter une dizaine de malades par cette méthode. L'écoulement persiste assez important après le traitement; il peut parfois demeurer deux à trois jours. Cependant, les gonocoques disparaissent aussi rapidement que dans le traitement habituel. Nous n'avons pas, en effet, observé de gonocoques trois heures après le début du traitement.

Sur nos 10 cas observés, 2 ont eu une rechute récente quelques jours après la fin du traitement. Une nouvelle cure de 200.000 unités, administrées selon la règle habituelle, a été nécessaire pour obtenir la guérison.

Enfin, disons que dernièrement la pénicilline a pu être administrée en suspension huileuse; son utilisation dans le traitement de la blennorragie peut se faire maintenant à dose quotidienne unique de 200.000 unités. La tolérance de l'organisme est parfaite. Son efficacité *in vitro* et *in vivo* est excellente. L'action de ce produit est aussi rapide qu'avec les solutions aqueuses. Le maintien de la pénicilline dans son excipient huileux à la température du corps durant la période de résorption qui doit demander plusieurs heures n'expose pas

à un amoindrissement de son activité (Lucien Léger, *Presse médicale*, 8 avril 1946). L'avantage de cette méthode, rend possible un traitement ambulatoire et ramène d'une dizaine à une par jour le nombre d'injections nécessaires.

Nous voici loin, on le voit, du « laisser couler » qui immobilisait le malade au lit, le condamnait au lait pendant plusieurs semaines !

Mais est-ce suffisant pour lutter contre la blennorragie ?

En soignant et guérissant les hommes, on ne fait que la moitié du traitement. La gonococcie est souvent chez la femme à l'état chronique et passe, de ce fait, inaperçue. La femme soupçonnée de contamination doit être examinée et traitée au besoin. Si le malade est marié, avant de se faire soigner, il a sûrement contaminé sa femme, celle-ci devrait être systématiquement traitée en même temps que son mari. La recherche du gonocoque et son traitement chez l'homme n'a pas de sens si l'on ne s'attaquait pas au réservoir de virus : la femme. C'est la partie sociale de la lutte antivénérienne, nous n'en dirons pas plus long qu'en soulignant son importance primordiale dans la prophylaxie sociale de la maladie. La pénicilline viendra-t-elle à bout du périt blennorragique ?

On serait tenté de le croire d'après la série de cas encourageants que nous avons traités. Pourtant, sur une plus vaste échelle, les Anglo-Américains constatent un échec non négligeable et parlent de 95 % de guérisons environ, soit 5 % d'échecs : preuve de la non-infaillibilité du produit. De plus, sans pessimisme exagéré, ne doit-on pas craindre, dans un avenir plus ou moins proche, la pénicillino-résistance ?

Ne faut-il pas craindre, comme le dit Levaditi : « Qu'à force d'une thérapeutique pénicillinique systématiquement appliquée sur une grande échelle, il se crée chez l'homme des variétés de gonocoques, de méningocoques, de staphylocoques, de pneumocoques résistant à la pénicilline, comme ce fut le cas des germes devenus sulfamido-résistants. Seul l'avenir pourra nous renseigner sur ce sujet. »

C'est pourquoi, malgré les résultats excellents de cette thérapeutique nouvelle, on comprend encore aujourd'hui les lignes que Janet écrivait en 1897 dans la *Revue de thérapeutique médico-chirurgicale* : « Il ne reste à dire quelle est la véritable prophylaxie de la blennorragie : c'est de se marier sans l'avoir eue, et de ne pas tromper sa femme, et encore il y a des gens qui ont si peu de chance ! »

CONCLUSIONS

L'expérience que nous avons faite à la Clinique dermato-vénérologique de Bordeaux a montré que :

1° Les doses inférieures à 100.000 unités oxford n'étaient pas suffisantes pour assurer la guérison complète et éloignée d'une blennorragie aiguë et subaiguë sulfamido-résistante.

2° Une dose totale de 200.000 unités est au moins nécessaire dans tous les cas. Parfois, 300.000 unités doivent être employées et ne suffisent pas toujours à empêcher des rechutes de se produire. Celles-ci peuvent cependant être traitées de nouveau avec succès.

3° La posologie optima paraît donc, en définitive, correspondre à la formule suivante :

Dose totale, 200.000 à 300.000 unités oxford, réparties en injections intramusculaires de 20.000 unités toutes les trois heures.

4° Sur un total de 221 malades atteints de blennorragie subaiguë, la guérison a été obtenue dans la proportion de 93 p. 100 des cas après une seule cure.

Les malades qui ont présenté des récidives ont guéri après une deuxième ou une troisième cure.

Sur 38 cas de blennorragies chroniques suivies, 33 ont eu une guérison définitive et complète après une ou plusieurs cures.

Enfin, d'excellents résultats ont été obtenus dans les blennorragies compliquées, sauf en ce qui concerne les arthrites gonococciques.

5° La pénicilline est actuellement le remède le plus efficace que l'on possède pour le traitement de la blennorragie masculine sulfamido-résistante. Les résultats cliniques en sont excellents. Les effets du produit sur le gonocoque offrent aux biologistes un nouveau terrain d'étude.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

R. DUPÉRIÉ.
Vu : *Le Doyen*,

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 29 mai 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Barbellion (B.). — La blennorragie. Méthodes actuelles de diagnostic et de traitement, 1941.

Dabas. — Mode d'action des sulfamides. Thèse Bordeaux, 1946.

Dissot (R.) et Palazzoli (M.). — Les urétrites chroniques, 1932.

Huriez (C.). — La pénicilline, 10 juin 1945.

Janet. — Diagnostic et traitement de la blennorragie.

Léger Lucien. — La pénicilline à dose quotidienne unique. *Presse médicale*, 8 avril 1946.

Levaditi (C.). — La pénicilline et ses applications thérapeutiques, 1945.

Marshall James. — Le traitement de la blennorragie par la pénicilline. *Presse médicale*, 6 octobre 1945.

Miller (C.-P.), Scott (W.) et Moller (V.). — Etudes sur l'action de la pénicilline. La rapidité de son effet sur l'urétrite gonococcique. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1944, 125.607.609.

Monnier (Jean). — La pénicilline à la portée du praticien et son emploi dans le traitement des maladies vénériennes, 1946.

Sifenberg Th. et Turner T. — Le traitement de la gonorrhée sulfamido-résistante par la pénicilline-sodium. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, V. 26, p. 157-160, 1944.

Etant donné le nombre des travaux parus, il ne nous a pas été permis de faire une bibliographie complète.

Dépôt légal effectué en 1946 (2e trimestre).

23936. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.